



①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

①⑫ **Gebrauchsmuster**
①⑩ **DE 296 23 606 U 1**

⑤① Int. Cl.⁶:
A 61 K 35/78

②① Aktenzeichen:	296 23 606.3
⑥⑦ Anmeldetag:	1. 7. 96
aus Patentanmeldung:	196 27 344.7
④⑦ Eintragungstag:	10. 6. 99
④③ Bekanntmachung im Patentblatt:	22. 7. 99

⑦③ Inhaber:
vitasyn GmbH Entwicklung & Vertrieb
pharmazeutischer Produkte, 10789 Berlin, DE

⑤④ Therapeutisch wirksame bzw. gesundheitsfördernde Zubereitung aus definierten Polyphenol-Verbindungen
aus Grüntee-Extrakt

DE 296 23 606 U 1

DE 296 23 606 U 1

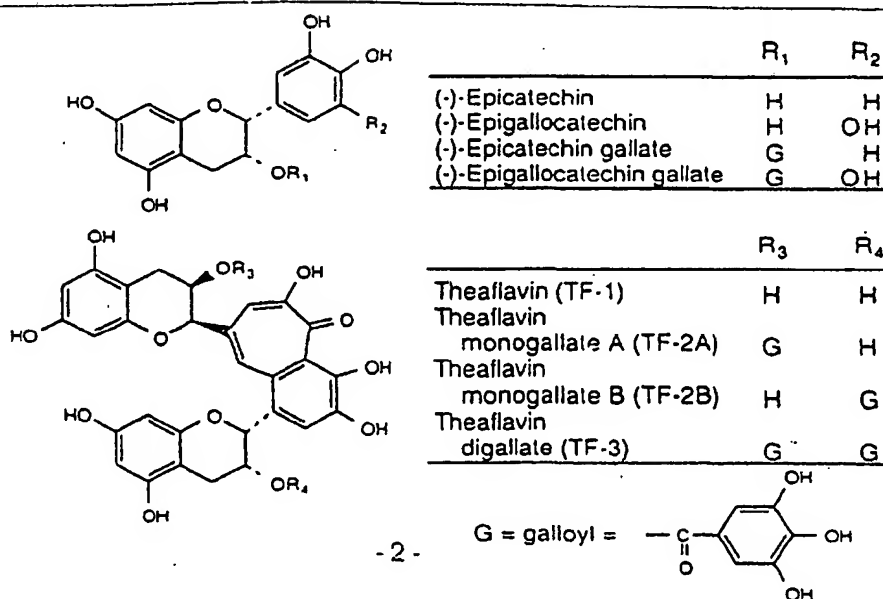
Beschreibung

Therapeutisch wirksame bzw. gesundheitsfördernde Zubereitung aus definierten Polyphenolverbindungen.

- 5 Reduktions- und Oxidationsvorgänge finden in jeder Zelle statt und sorgen dafür, daß Lebewesen chemisch gebundene Energie nutzen können. Bei der Energiegewinnung in der Zelle wird Sauerstoff in verschiedene chemische Verbindungen umgesetzt, auch in sogenannte freie Radikale. Freie Radikale sind sehr reaktionsfreudig und können Kettenreaktionen auslösen, die zu Schädigungen von biologischen
- 10 Strukturen wie der Zellmembranen und/oder der DNA führen können. Die pathophysiologische Rolle der freien Radikale ist in letzter Zeit Gegenstand intensiver Forschung. Nach dem gegenwärtigen Stand der Erkenntnisse haben freie Radikale Einfluß auf Entstehung und Verlauf von
- 15
- Krebserkrankungen
 - Rheuma
 - Arteriosklerose
 - Immunabwehrstörungen
 - Hepatopathien
- 20
- entzündlichen Erkrankungen jeder Genese
 - Schäden an biologischen Strukturen
 - Infektionserkrankungen jeder Genese

- Um die negative Wirkung der freien Radikale aufzuhalten, bzw. zu verlangsamen, werden
- 25 Antioxidantien im Organismus benötigt. Die körpereigenen Schutzsysteme gegen freie Radikale verlieren bei Belastungen durch Erkrankungen, Sport, Umweltbedingungen und mit fortschreitendem Lebensalter an Effizienz, daher bedürfen sie der gezielten Unterstützung von außen. Prophylaxe ist möglich durch regelmäßige Aufnahme bestimmter Lebensmittel, die ggf. durch Antioxidantien angereichert sind. Die wichtigsten bisher erforschten
- 30 Stoffe zur Radikalentgiftung finden sich in Lebensmitteln, z.B. die Vitamine C und E, Carotinoide, Selen.

Besondere Bedeutung als Antioxidantien erlangen in der letzten Zeit sogenannte Phytochemikalien (z.B. Polyphenole), wie sie etwa in bestimmten Beerenarten, Knoblauch, Zitrusfrüchten, Sojabohnen und im Grüntee vorkommen:



Unterschiedliche Lebensgewohnheiten in verschiedenen Kulturkreisen etwa im Vergleich zwischen Asien und Europa spiegeln sich wesentlich im Ernährungsverhalten wider. Daraus ergeben sich bezüglich der regelmäßigen Aufnahme antioxidantienreicher Lebensmittel große Unterschiede im Vergleich verschiedener Kulturkreise.

- 5 Ein ähnlicher Effekt ergibt sich auch durch krankheitsbedingt eingeschränkte Nahrungsauswahl. Hinsichtlich der Inzidenz einiger Krankheitsbilder bzw. prognostischer Risikofaktoren bestehen hochsignifikante Korrelationen zu spezifischen Ernährungsgewohnheiten.

Beispiel 1:

- 10 In einer japanischen Querschnittsstudie an 1371 Männern ergaben sich verringerte Serumcholesterol und-triglyceridwerte, ein verringerter atherogener Index sowie verbesserte Leberwerte durch den regelmäßigen Genuß von grünem Tee. Die besten Werte wurden bei einer täglichen Aufnahme von mindestens zehn Tassen Grüntee beobachtet.

Beispiel 2:

- 15 Die Krebs-Inzidenz in Ländern mit hohem Grüntee-Konsum (Japan, China) ist geringer als etwa in Mitteleuropa.

Beispiel 3:

Langzeitdialysepatienten (HD=Hämodialyse) haben im Ergebnis einer 13-Jahres-Studie ein signifikant höheres Risiko, an einem Tumorleiden zu erkranken.

- 20 HD-Patienten haben eine geringe Antioxidantienzufuhr, da grüne Gemüse und Vollkornprodukte, die β -Carotin und Vitamin E enthalten, wegen des hohen Kaliumgehaltes kaum verzehrt werden dürfen.

HD-Patienten haben eine geringe Selenzufuhr und einen niedrigen Selen-Status.

- 25 In Vitaminpräparaten für HD-Patienten ist β -Carotin und Vitamin E nicht enthalten, da die Gefahr der Akkumulation besteht. Nur wasserlösliche Vitamine werden substituiert.

Die tägliche Flüssigkeitszufuhr ist für HD-Patienten streng limitiert auf 500 - 800 ml plus Restdiurese. Zum Ausgleich dieses Antioxidantiendefizites bei HD-Patienten bieten sich wasserlösliche, nichtflüssige Polyphenol-haltige Zubereitungen an, z.B. aus grünem Tee.

- 30 Für folgende Bereiche wurde die Wirkung von Grünteeextrakt oder isolierten Einzelstoffen in Versuchen gezeigt:

- Antikarzinogene Wirkung:

In einem Mehrstufen Modell wurde die tumorhemmende Wirkung von Grünteeextrakten und isolierten Einzelstoffen an der Maus und der Ratte gezeigt. Bei Hauttumoren, Mammatumoren, Tumoren des Vormagens, der Lunge, der Speiseröhre, des

- 35 Dünndarms und des Darms konnten Schutzeffekte zwischen 31 und 95 % erzielt werden.

- Antivirale Wirkung:

An Zellkulturen wurde die Hemmung der Infektiosität von Influenza A- und -B-Viren ermittelt. Epigallocatechingallat und Epicatechingallat hemmt die reverse Transcriptase von HIV.

- 40 - Antikariöse Wirkung durch antibakterielle Effekte:
Grünteeextrakte, Theaflavin und Epigallocatechingallat hemmen die Glukosyltransferase des plaquebildenden Enzyms von Streptococcus mutans.

- Antidiarrhoische Wirkung durch antibakterielle Effekte:

- 45 Tee-Extrakte wirken auf verschiedene Durchfallerreger bakterizid und inaktivieren das Toxin von Vibrio cholerae.

- Wirkung auf den Serumlipidspiegel:
Grünteextrakte senken bei Ratten die Triglyceride. Für Epicatechingallat und Epigallocatechingallat wurde eine cholesterinsenkende Wirkung und Hemmung der LDL-Oxidation im Tierversuch gefunden. In einer epidemiologischen Studie an 1300 Männern wurde die senkende Wirkung auf Gesamtcholesterin, LDL und Triglyceride und ein HDL-steigernder Effekt gezeigt. LDL-Peroxide wurden unter Grüntee in geringerem Maße nachgewiesen.
 - Leberprotektive Wirkung:
In der oben angeführten Studie ergab sich eine Senkung der Aspartat-Aminotransferase und Alanintransferase, die eine Leberschädigung anzeigen.
 - Wirkung auf Herz, Blutdruck und Blutgerinnung:
Bluthochdruck, durch Adenin induziert, konnte bei Ratten nach Grünteeabgabe gesenkt werden.
Kollagen und Thrombin induzierte Blutplättchenaggregation wird durch Epigallocatechingallat vollständig gehemmt.
 - Blutzuckersenkende Wirkung:
Bei Ratten konnte durch einen Grünteeextrakt der Blutzuckerspiegel von Streptozotocindibetisierten Ratten gesenkt werden.
- 20 Allgemeine Empfehlungen zur Umstellung der Trinkgewohnheiten z.B. auf Grüntee hinsichtlich der nahezu ausschließlichen Deckung der täglichen Flüssigkeitszufuhr sind in Mitteleuropa kaum durchsetzbar. Daraus ergibt sich in der vorliegenden Erfindung die Erfindungshöhe in dem Ansatz, die wirksamen Prinzipien vorwiegend pflanzlichen Ausgangsmaterials, z.B. Polyphenole des Grünteess, in verbrauchergerer Zubereitung allgemein zugänglich zu machen. Im wesentlichen kommen hier Zubereitungen aus Grüntee in Betracht, da diese über einen hohen Anteil an wirkungsrelevanten Inhaltsstoffen (Polyphenole) verfügen.
- 25 Im einzelnen werden die Zubereitungen gefertigt z.B. als
- 30 - Pulver in abgeteilter und nicht abgeteilter Form
 - Granulat
 - Suspension
 - Tablette
 - Filmentablette
 - 35 - Kapsel
 - Dragee
 - Lösung zur enteralen und parenteralen Applikation
 - Extrakt
 - Pulvextrakt zur Bereitung einer Trinklösung
 - 40 - Suppositorium
 - Klistier
 - Salbe/Creme/Gel

- 45 Bei der Herstellung der oben bezeichneten Darreichungsformen der erfindungsgemäßen Zubereitungen kommen die jeweils aktuellen Verfahrensrichtlinien der Lebensmitteltechnologie bzw. der Pharmazeutischen Technologie zum Einsatz, hinsichtlich der Auswahl geeigneter und zugelassener Hilfs-, Träger-, Konservierungsstoffe etc.
- 50 Die genannten Darreichungsformen der erfindungsgemäßen Zubereitungen stellen sicher, daß gesundheitsfördernde und/oder therapeutische Zufuhr-bzw. Dosierungsempfehlungen zu Polyphenolen vom Anwender regelmäßig umgesetzt werden können. Hier liegt ein wesentliches Unterscheidungsmerkmal der erfindungsgemäßen Zubereitungen etwa gegenüber der Anwendung von Grüntee-Blättern als Aufgußgetränk/Genußmittel.

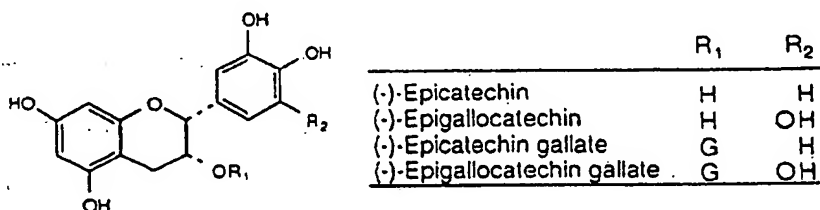
Bei letzterem unterliegt die Konzentration der relevanten Wirkprinzipien (Polyphenole) breiten Schwankungen, die durch die individuelle Art der Teezubereitung bedingt sind. Die erfindungsgemäßen Zubereitungen z.B. aus Grüntee werden im Rahmen lebensmittel-
 5 üblicher Zufuhrempfehlungen als Nahrungsergänzung, außerdem, nach Erfüllung der jeweils geltenden gesetzlichen Voraussetzungen, z.B. Normierung, Standardisierung, Zulassung, als Arzneimittel auf den Markt gebracht.

Grüner Tee (*Theae viridis folium*) unterscheidet sich vom Schwarzen Tee (*Theae nigrae folium*) nicht durch die Pflanze, sondern allein durch die unterschiedliche Aufbereitung der Teeblätter. Der Hauptunterschied zwischen den beiden Teesorten besteht in der Ferment-
 10 ation. Zur Gewinnung des Schwarztees wird dieser einem Fermentationsprozess unterzogen, bei dem es vor allem zur Oxidation und Polymerisation der Polyphenole kommt. Die Fermentation führt zu wesentlichen Veränderungen der Polyphenol-Funktionen.

Grünen Tee hingegen erhält man, indem die Fermente inaktiviert werden, und zwar durch Erhitzen des frisch geernteten Materials für wenige Minuten in rotierenden zylindrischen Be-
 15 hälttern mit gespanntem Wasserdampf oder in flachen eisernen Pfannen. Anschließend wird maschinell etwa 30 Minuten gerollt, der Wassergehalt durch Trocknen auf 50 % herabgesetzt, nochmals gerollt und an der Sonne getrocknet. Grüner Tee liefert sehr helle, klare und bitter schmeckende Aufgüsse. Bisher wurde Grüntee - wie Schwarztee- als Genußdroge wegen seiner anregenden Wirkung getrunken. Diese ist im Coffein begründet, das anregend
 20 auf das Zentralnervensystem wirkt. Neu wurde entdeckt, daß Grüntee mehrere Inhaltsstoffe mit antioxidativer bzw. antikanzerogener Wirkung enthält. Unter den verschiedenen Inhaltsstoffen des Tees sind die Polyphenole für die Wissenschaft von zunehmendem Interesse. Verantwortlich sind ihre offenbar gesundheitsfördernden bzw. -erhaltenden Eigenschaften. Grüntee-Polyphenole sind in erster Linie Flavane. Ihre Molekülstruktur weist folgende

25 Besonderheiten auf:

Phenylchroman-Grundkörper weisen in den Positionen 5 und 7 Dihydroxylfunktionen auf; zusammen mit dem Sauerstoff an Position 1 (Heterozyklus) führt dies zu einer hohen Nukleo-
 philie an den Positionen 6 und 8:



Physiko-chemische Eigenschaften:

30 Flavane werden leicht zu korrespondierenden O-Quinonen oxidiert. Flavane/Quinone fungieren als Wasserstoffakzeptor/Donator; sie interagieren mit reaktiven Sauerstoff-Spezies. Sie sind zur Chelatisierung von Metallionen fähig.

In-vitro und in-vivo-Untersuchungen zufolge fungieren Polyphenole als Antioxidantien und Antagonisten verschiedenster Tumorpromotoren. Sie neutralisieren Mutagene sowie

35 Kanzerogene; außerdem verzögern sie das Wachstum von einer Reihe von Tumoren. Für die Grüntee-Polyphenole (-)-Epicatechin-3-gallat und (-)-Epigallocatechin-3-gallat ist die Hemmung der HIV-1 reverse transcriptase belegt. Für die Enzym-Inhibition ist der Galloyl-Rest in Position 3 der genannte Grüntee-Polyphenole essentiell.

Wirkungsmechanismen:

- Bildung von Flavanol-Addukten mit elektrophilen Kanzerogenen (z.B. Inhibierung von Nitrosierungsreaktionen)
- 5 - Verdrängung von Tumorpromotoren von Rezeptoren auf Zellmembranen
- Inhibierung von tumorpromotorvermittelter Aktivierung von proliferationssteuernden Enzymen (z.B. Protein-Kinase-C, Ornithin-Decarboxylase)
- Inhibierung der reverse transcriptase von HIV-1 und anderer HIV-Typen, sowie sonstigen Enzymen und Strukturen von HIV-1 und anderer HIV-Typen
- 10 - Verminderung von oxidativem Stress
 - > Senkung der Virusreplikationsrate
 - > Einfluß auf den Transkriptionsfaktor NFkB
 - > Erhöhung des Intrazellulären Pools an reduziertem Glutathion

15 Dosierungsempfehlungen:

- Nach derzeitigem Kenntnisstand liegt die therapeutische Dosierung der Polyphenole im Bereich von 300 mg bis 1200 mg pro Tag.

20 Anwendungsempfehlungen:

Die erfindungsgemäße Zubereitung hat ein breites prophylaktisches, pharmakologisches, und therapeutisches Anwendungsgebiet, z.B.

- 25 - zur Prophylaxe und Therapie aller Zustände des oxidativen Stresses.
- zur Prophylaxe und Therapie von Intoxikationen, die über Radikalreaktionen Schädigungen von biologischen Strukturen hervorrufen können,
- 30 - zur Prophylaxe und Therapie von Tumorerkrankungen jeder Genese und ihrer Vorstufen,
- zur Prophylaxe und Therapie von Metastasen bei Tumorerkrankungen,
- 35 - zur Radikalentgiftung im Verlauf zytostatischer Chemotherapie,
- zur Radikalentgiftung im Rahmen der Strahlentherapie in der Onkologie,
- 40 - zur Prophylaxe und Therapie von Störungen der humoralen und zellulären Immunabwehr, z.B. bei Autoimmunerkrankungen, HIV, AIDS,
- zur Hemmung der reverse transcriptase von HIV-1 und anderer HIV-Typen, sowie sonstiger Enzyme und Strukturen von HIV-1 und anderer HIV-Typen,
- 45 - zur Prophylaxe und Therapie entzündlicher Erkrankungen jeder Genese.
- zur Prophylaxe und Therapie von Lebererkrankungen,
- zur Prophylaxe und Therapie von Infektionserkrankungen, ausgelöst durch Bakterien, Viren, Protozoen, etc.,
- 50

25.08.98

- 6 -

- zur unterstützenden Behandlung im Rahmen der medizinisch und/oder kosmetisch Indizierten Reduktion des Körpergewichtes,
- zur Senkung des Blutzuckerspiegels,
- 5 - zur Prophylaxe und Therapie der Hypercholesterinämie,
- zur Senkung erhöhter Serum-Triglyceride,
- 10 - zur Verbesserung des atherogenen Index bei Personen mit kardiovaskulären Risikofaktoren,
- zur Prophylaxe und Therapie der Arteriosklerose,
- 15 - zur Verbesserung des Antioxidantienstatus bei Patienten mit Niereninsuffizienz, speziell bei Hämodialyse-Patienten mit eingeschränktem Ernährungsregime,
- zur Prophylaxe und Verlangsamung des vorzeitigen Altersverschleißes aller Gewebe bei Lebensumständen, die zu vorzeitigem Altersverschleiß führen,
- 20 - zur Prophylaxe und Therapie von Diarrhoen jeder Genese,
- zur Thrombozytenaggregationshemmung.

- 7 -

10.04.99

Folgende Ansprüche werden aufrechterhalten:

1. Zubereitung zur Nahrungsergänzung und/oder als Arzneimittel zur therapeutischen und/oder gesundheitsfördernden Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

Enthalten sind alle der folgenden Stoffe:

(-)-Epicatechin
(-)-Epigallocatechin
(-)-Epicatechin-3-gallat
(-)-Epigallocatechin-3-gallat
Theaflavin-monogallat A (TF-2A)
Theaflavin-monogallat B (TF-2B)
Theaflavin-digallat (TF-3)

gewonnen aus *Camellia sinensis* L.

in Form von
Ganzdroge und/oder
Drogenteilen und/oder
Extrakten.

Im einzelnen werden die Zubereitungen gefertigt
z. B. als

- Pulver in abgeleiteter und nicht abgeteilter Form
- Granulat
- Suspension
- Tablette
- Filmtablette
- Kapsel
- Dragee
- Lösung zur enteralen und parenteralen Applikation
- Extrakt
- Pulvextrakt zur Bereitung einer Trinklösung
- Suppositorium
- Klistier
- Salbe/Creme/Gel

zur

oralen, enteralen, parenteralen, intramuskulären, intracutanen, subcutanen, externen, dermalen, nasalen, buccalen, sublingualen, vaginalen, rektalen Applikation, die, soweit erforderlich, reproduzierbare Umsetzung von Zufuhr- bzw. Dosierungsempfehlungen hinsichtlich eines oder mehrerer der beanspruchten Stoffe erlaubt.